

La naltrexone, un élément du traitement des addictions

Aimé Charles-Nicolas, Nicolas Ballon*

Au cours de la décennie qui s'achève, le traitement de la toxicomanie a subi en France une mutation, de même que notre représentation de l'usager de drogue. La toxicomanie désormais intégrée dans le groupe des addictions peut bénéficier des techniques thérapeutiques des autres addictions. L'inverse est aussi vrai, par exemple la naltrexone, issue du traitement des toxicomanies opiacées, s'est révélée efficace dans le traitement de l'alcoolisme (17).
Grâce à la mise à disposition des traitements de substitution, l'objectif de l'abstinence immédiate a fait place à une attitude plus pragmatique, procédant par étapes, et plus individualisée, l'objectif et les étapes étant plus adaptés à chaque sujet. Certains sujets relèvent de la substitution, d'autres de l'aide à l'abstinence.
La stratégie thérapeutique individuelle de la toxicomanie a intégré les préoccupations de santé publique (27). On accorde davantage d'attention à la santé physique du sujet, et, d'une façon générale, les auteurs s'accordent à reconnaître une remédicalisation de l'abord des toxicomanes, pour laquelle l'épidémie de sida a certainement joué un rôle notable.
La prescription de médicaments chez les toxicomanes n'est plus tabou.
Toute cette évolution a eu pour effet de rapprocher le système de soins du sujet toxicomane, qui le perçoit maintenant non plus comme une émanation du "système", c'est-à-dire d'une société hostile, mais comme un dispositif créé "pour lui".
De ce fait, on a mis l'accent sur l'efficacité de la réponse technique. Les usagers de drogue savent qu'elle existe, ils l'attendent. Elle s'intègre dans l'accompagnement psychosocial.
Le nombre de toxicomanes sous traitement a augmenté considérablement. La stratégie de l'abstinence est aujourd'hui revalorisée, d'autant plus que le crack et le chlorhydrate de cocaïne, pour lesquels il n'y a pas de traitement de substitution, créent de nouvelles dépendances chez les usagers d'opiacés.
C'est dans cette perspective que s'inscrit le développement actuel des abords directs du comportement toxicomaniaque, les psychothérapies comportementales et les traitements médicamenteux, comme la naltrexone. Cependant, ce ne sont là que des éléments de la prise en charge ; plus que jamais celle-ci doit prendre en compte globalement la personne toxicomane comme sujet dans son histoire.

Biochimie des addictions à des substances psychoactives

Pour comprendre le mécanisme d'action de la naltrexone, il est indispensable de se rappeler les bases de la biochimie des addictions. Les grandes fonctions vitales à l'œuvre dans la survie des espèces – s'alimenter, se reproduire, éviter les prédateurs – sont fortement érotisées. Elles sont étayées sur du plaisir. Elles activent un système biologique qui produit du plaisir et qui ainsi favorise la répétition du comportement. Ce système de plaisir est appelé système de récompense. Le rôle pivot des neurones mésencéphaliques dopaminergiques dans le système de récompense a été suggéré il y a plus de 30 ans par les expériences d'autostimulation chez l'animal. Celui-ci va jusqu'à négliger de s'alimenter si on l'autorise à se stimuler certaines régions en appuyant sur une pédale, et en particulier la région de l'aire tegmentale ventrale où sont situés les neurones dopaminergiques qui innervent le noyau accumbens. Les drogues ont la propriété de stimuler le système de récompense.

Par l'intermédiaire du système dopaminergique, le système opioïde est impliqué dans le mécanisme du plaisir et de la récompense. Les opiacés augmentent l'activité des neurones dopaminergiques dans l'aire tegmentale ventrale et la libération de dopamine dans le noyau accumbens (8). On sait que ce système opioïde, comme les autres, comporte des récepteurs spécifiques et des neurotransmetteurs lesquels sont des peptides opioïdes endogènes qui interagissent avec les récepteurs pour provoquer des effets. Trois grands types de récepteurs opioïdes ont été identifiés et clonés : mu, delta et kappa. Trois familles de peptides opioïdes ont été identifiées : les enképhalines, les ß-endorphines et la dynorphine. Dès la découverte des peptides opioïdes, l'hypothèse d'un dysfonctionnement du système opioïde a été évoquée, à l'origine d'une vulnérabilité innée à la toxicomanie. Des expériences ont permis par la suite d'étayer cette hypothèse d'une prédisposition.
"Il est désormais bien établi que la dépendance aux opiacés est essentiellemet induite par l'activation chronique des récepteurs mu" (22), ce qui n'empêche pas que les systèmes noradrénergique, dopaminergique et glutamatergique participent également à la dépendance opiacée, ainsi qu'à celle de l'alcool ou des stimulants. Les neurotransmetteurs interagissent les uns avec les autres. En particulier, l'alcool provoque une libération d'opioïdes endogènes qui à leur tour, agissent sur les neurones dopaminergiques du noyau accumbens. Ils libèrent la dopamine qui va se fixer sur ses récepteurs et entraîner une sensation d'euphorie et de bien-être. En répétant l'alcoolisation, le sujet répète la sensation de plaisir et renforce le comportement d'ingestion d'alcool. La naltrexone, antagoniste des opiacés, bloque l'activité des opioïdes endogènes qui ne provoquent plus de libération de dopamine. La suppression du renforcement positif interrompt le cercle vicieux de la dépendance.
Les antagonistes des opiacés (qui bloquent l'action du système opioïde) diminuent la capacité de la cocaïne à abaisser le seuil d'autostimulation (3). Ils réduisent l'autoadministration de cocaïne (4, 5). Hammer (13) a montré que l'administration chronique de cocaïne entraînait une régulation des récepteurs opiacés en amont, au niveau du noyau accumbens et de l'aire tegmentale ventrale. Les terminaisons dopaminergiques dans le noyau accumbens sont en contact avec les cellules contenant des peptides opioïdes (25). L'interaction des systèmes opioïde et dopaminergique est un fait établi. Le blocage pharmacologique de l'aire tegmentale ventrale entraîne une diminution de l'autoadministration, tant de l'héroïne que de la cocaïne (14). Cette donnée jointe aux effets identiques du blocage du noyau accumbens (9, 32) montre que l'autoadministration d'opiacés et de stimulants est médiée par un substrat neuronal commun représenté par l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens.
Il en est de même pour l'alcool qui augmente la synthèse et stimule la libération des peptides opioïdes. Les antagonistes des opiacés provoquent une diminution de la consommation d'alcool (2, 11, 19, 28, 29). Par exemple, à des rats conditionnés à l'autoadministration d'alcool, Gardell (10) a injecté de la naltrexone et la consommation d'alcool a chuté. L'ingestion d'alcool entraîne une augmentation de Met-enképhaline et de ß-endorphine dans le cerveau des rats

* CHU Fort-de-France, Martinique.

(24). La naltrexone atténue l'augmentation de dopamine dans le nucleus accumbens provoquée par l'ingestion d'alcool chez l'animal (12). Chez l'homme, les sujets présentant une prédisposition génétique à l'alcoolisme (trois générations d'alcoolisme familial) ont un taux basal de bêta-endorphine inférieur à celui des sujets non prédisposés (11). Ce taux est augmenté par l'ingestion d'alcool.

Caractéristiques de la naltrexone

La naltrexone est un antagoniste pur des opiacés agissant par compétition stéréo-spécifique au niveau des récepteurs morphiniques. Chez l'animal, la naltrexone freine l'autoadministration des opiacés, mais aussi des stimulants ou de l'alcool. Chez l'homme, la naltrexone provoque un blocage des effets euphorisants des opiacés administrés conjointement, elle empêche la dépendance et la tolérance et supprime le myosis. Cependant, elle peut produire une constriction pupillaire par un mécanisme inconnu. Le toxicomane sous naltrexone, qui s'injecte de l'héroïne ou consomme de la cocaïne, ne ressent aucune euphorie, de même l'alcoolique sous naltrexone note une diminution du désir de boire et du plaisir qu'il prend à boire. Administrée à des sujets physiquement dépendants des opiacés, la naltrexone précipite le syndrome de sevrage.
Les études cliniques ont montré que 50 mg de naltrexone bloquait une dose de 25 mg d'héroïne par voie intraveineuse pendant 24 heures. D'autres données ont montré que, en doublant les doses de naltrexone, on doublait la durée d'action et qu'en les triplant la durée d'action pouvait atteindre 72 heures. Lorsque le produit est administré régulièrement, on observe une disparition ou une diminution statistiquement significative des rechutes. Il est bien toléré. Le traitement peut être suspendu brutalement puisque la naltrexone n'entraîne pas d'état de dépendance.

Limites de la naltrexone

Chez les usagers en état de dépendance aux opiacés, l'adminstration de naltrexone peut entraîner un syndrome de sevrage durable (48 h) éventuellement sévère.
Les échecs du traitement sont essentiellement liés à sa non-observance. Cliniquement, la naltrexone n'est pas efficace chez tous les sujets et l'effet qu'il faut en attendre chez les alcooliques est une amélioration significative mais modérée du traitement classique. Chez les toxicomanes aux opiacés, le pronostic est très bon lorsque le sujet prend la naltrexone comme un élément d'un traitement global comportant notamment un programme psychosocial et un contrat qui favorise l'observance du traitement. En effet contrairement à la méthadone et à la buprénorphine HD, opioïdes de synthèse dont les effets pharmacologiques renforcent l'observance, la naltrexone nécessite une facilitation de la prise régulière du médicament. Aucun cas d'intoxication par surdosage, à notre connaissance, n'a été rapporté. Cependant, si l'on tente de vaincre le blocage des récepteurs avec de très hautes doses d'opiacés, il en résulte des symptômes de libération excessive d'histamine.
Une fois le traitement par la naltrexone instauré, l'ex-toxicomane doit se considérer comme dépourvu de tolérance aux opiacés. Ceux qui arrêtent le traitement pour reprendre leur consommation d'héroïne doivent savoir que des doses élevées d'héroïne auxquelles ils étaient habitués pourraient provoquer une overdose. Un cas de rhabdomyolyse a été rapporté (20).
Administrée seule aux doses normales, elle est pratiquement dépourvue d'effets secondaires. Lorsque ceux-ci surviennent, il n'est pas facile de faire la part des symptômes d'autre origine. Car les effets secondaires les plus cités sont également retrouvés dans les syndromes de sevrage opiacé : insomnie, anxiété, nervosité, crampes abdominales, douleurs musculaires, céphalées, rhinorrhée, sueurs, diarrhée, inappétence, nausées et vomissements. On signale avec une incidence inférieure à 10 % : constipation, soif, irritabilité, tristesse, retard de l'éjaculation, rash cutané, étourdissement.
Une étude multicentrique portant sur la prescription de naltrexone chez des patients alcoolique, au cours des 50 dernières années, conclut à l'absence de toxicité (7). Cette bonne tolérance se retrouve chez les sujets âgés (18).
La naltrexone n'est pas une thérapeutique aversive et n'entraîne pas d'effets dissuasifs, comme le disulfiram (érythème du visage, vomissements) quand il est pris avec de l'alcool.

Indications de la naltrexone

La naltrexone est un traitement de soutien pour les dépendances aux opiacés et à l'alcool.
Les toxicomanes le disent : "arrêter, c'est facile, c'est tenir qui est difficile". Ils savent qu'ils ne sont jamais à l'abri d'une offre de drogue, d'une impulsion, d'un réflexe conditionné qui relance le désir de drogue. C'est là l'indication majeure de la naltrexone. Pour les autres, pour ceux qui se sentent très forts dans leur détermination à abandonner la drogue, qui se battent avec énergie et qui ne veulent pas prendre de médicaments, l'abstinence totale est une surcompensation psychologique efficace. Cependant ils peuvent néanmoins rechuter : tout l'art du médecin consistera à dépister les signes avant-coureurs de la rechute pour instituer le traitement par la naltrexone avant qu'elle ne survienne.
Inversement, ceux qui reconnaissent qu'ils devraient impérativement arrêter et qui tentent de se sevrer tout en souhaitant plus ou moins inconsciemment maintenir le lien de dépendance avec la drogue, réclament la naltrexone comme certains joueurs demandent à être interdits de casino, pour contrer leur ambivalence.
L'un des intérêts majeurs de la naltrexone, c'est de permettre à l'ex-usager de drogues de rester en contact avec les stimuli déclenchant l'envie de drogue, sans en prendre, et d'induire ainsi une extinction progressive du conditionnement. Il n'aura pas besoin d'aller loin à la campagne, de changer de ville ou de pays, comme cela s'est avéré si souvent souhaitable... hélas irréalisable, et décevant après le retour dans le milieu habituel. La naltrexone peut ainsi être utilisée dans les thérapies comportementales d'exposition-extinction.
Débarrassé du "craving", l'ex-usager de drogues peut enfin mentaliser, élaborer et motiver son changement de comportement. Les changements comportementaux ne seront plus plaqués sur un fonctionnement psychique qui restait au fond identique.
Les travaux des équipes de Philadelphie sont favorables à l'utilisation de la naltrexone dans le traitement de l'alcoolisme chronique et orientent vers un traitement au long cours (17, 26).

Instauration du traitement dans les toxicomanies aux opiacés

L'introduction de la naltrexone se fait sept jours après le début du sevrage d'héroïne. Cette étape préliminaire est nécessaire si l'on ne veut pas provoquer un syndrome de sevrage caractérisé chez un sujet encore dépendant. À partir du 7e jour, la posologie quotidienne est de 50 mg, mais par prudence nous commençons parfois par un demi-comprimé (25 mg), puis, si une heure après aucun symptôme ne se manifeste, le patient peut recevoir de nouveau un demi-comprimé. On peut vérifier l'absence de morphiniques dans les urines du malade. En médecine libérale, l'induction du traitement se fait au cabinet du praticien.
Cette posologie de 50 mg suffit pour empêcher pendant 24 heures l'apparition d'effets euphorisants au cas où le sujet s'administrerait

des opiacés. Certains sujets de petit poids (45-60 kg), notamment des sujets du sexe féminin se contrôlent avec 25 mg par jour. Il peut être nécessaire d'adopter une méthode plus souple que l'administration quotidienne stricte, par exemple 50 mg les jours de semaine et 100 mg le samedi ou encore 100 mg les lundi et mercredi et 150 mg le vendredi. Cette dernière posologie est tout autant acceptée et aussi bien tolérée. Chez les sujets sous substitution par la méthadone, il convient d'attendre au moins dix jours pour instaurer la naltrexone.
Après plusieurs semaines d'abstinence sans traitement, la naltrexone garde tout son intérêt chez des sujets qui, pour une raison ou une autre, vont se trouver en risque de rechute.

Chez les sujets ayant des problèmes avec l'alcool

La dose recommandée est de 50 mg une fois par jour pour la majorité des patients. Cinq à 15 % des patients alcooliques se plaignent d'effets secondaires non spécifiques, en particulier gastro-intestinaux, qui ne cèdent pas au fractionnement de la posologie.

Dans les toxicomanies aux stimulants

La naltrexone n'a pas d'AMM pour le traitement des toxicomanies aux stimulants ni pour les autres addictions. Cependant, selon notre expérience, elle s'avère un appoint thérapeutique efficace dans la prise en charge des patients dépendant de la cocaïne-base (crack) et du chlorhydrate de cocaïne (cette propriété doit être encore validée).
Chez l'animal, des études ont montré que l'administration de naltrexone réduisait l'auto-adminsitration de cocaïne (3, 5, 16). Ces résultats peuvent être potentialisés par l'adjonction d'israpidine (Reid, 1997). Comme l'alcoolisme et l'héroïnomanie, la toxicomanie aux stimulants nécessite une prise en charge globale. L'éventail thérapeutique des toxicomanies aux stimulants comporte, à côté des psychothérapies cognitives et comportementales, des interventions médicales et des activités éducatives, une chimiothérapie. Notre programme chimiothérapique associe un antidépresseur sérotoninergique sélectif et la naltrexone comme dans certains programmes destinés aux héroïnomanes (15).

Dans d'autres formes d'addiction

La passion du jeu bénéficie de bons résultats avec les sérotoninergiques (E. Hollander cité par Di Chiara) auxquels on peut associer la clonidine (8) ou la naltrexone (6).
Dans les troubles du comportement alimentaire, la naltrexone diminue le pouvoir renforçateur de la saccharine dans le conditionnement animal (21). Chez l'homme, la naltrexone entraîne une baisse de l'appétit (30, 31). Bien que ne faisant pas partie des addictions, il est intéressant de signaler que la naltrexone a été utilisée avec succès chez des patients présentant des comportements d'automutilation (23).

La durée du traitement

Une période de traitement initiale de trois mois est conseillée. Elle peut être prolongée en fonction de l'appréciation clinique, et de nombreux auteurs recommandent de prolonger le traitement par la naltrexone aussi longtemps que le patient en éprouve le besoin.
L'expérience que nous avons de ce produit depuis 1985 montre qu'il peut être utilisé comme un médicament de maintenance au long cours de l'abstinence, cependant il n'est en aucun cas un produit de substitution.

Mode d'emploi

Afin d'éviter l'oubli d'une prise (l'importance de l'observance a déjà été soulignée), il est utile de ritualiser les prises quotidiennes du comprimé.
Il est conseillé de recourir à un "témoin" de la prise de naltrexone : un membre de l'entourage (ou un pharmacien) choisi par l'usager lui-même constate chaque jour l'absorption du produit. Il s'agit d'un rôle neutre, dicté par une approche pragmatique, et non pas d'une contrainte répressive.

Références bibliographiques

1. Adès J., Lejoyeux M. : Conduites alcooliques : aspects cliniques. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Psychiatrie, 1996, 37-398-A-40 : 11 p.
2. Altshuler H.L., Philipps P.E., Feinhandler D.A. : Alteration of ethanol self-administration by naltrexone. Life Sci., 1980, 26 : 679-88.
3. Bain G.T., Kornetsky C. : Naloxone attenuation of the effect of cocaine on rewarding brain stimulation. Life Sci., 1987, 40 (11) : 1119-25.
4. Balcells-Olivero M., Vezina P. : Effects of naltrexone on amphetamine-induced locomotion and rearing : acute and repeated injections. Psychopharmacology (Berl), 1997, 21 (3) : 230-8.
5. Carroll M.E., Lac S.T., Walker M.J. et coll. : Effects of naltrexone on ntravenous cocaine self-administration in rats during food satiation and deprivation. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1986, 238 (1) : 1-7.
6. Comings D.E. : The molecular genetics of pathological gambling, CNS Spectrums, 1998, 3 (6) : 20-37.
7. Croops P.R., Faulkner E.B., Labriola D.F. : The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. The naltrexone usage study group. Arch. Gen. Psychiatry, 1997, 18 (12) : 1130-5.
8. Di Chiara G., North R.A. : Neurobiology of opiate abuse. Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13 (5) : 185-93.
9. Dworkin S.I., Guerin G.F., Goeders N.E., Smith J.E. : Kainic acid lesions of the nucleus accumbens selectively attenuate morphine self-administration. Pharmacol. Biochem. Behav., 1988, 29 : 175-81.
10. Gardell L.R. et coll. : Naltrexone persistently reduces rats'intake of a palatable alcoholic beverage. Alcohol Clin. Exp. Res., 1996, 20 (3) : 584-8.
11. Gianoulakis C. et coll. : Enhanced sensitivity of pituitary beta-endorphin to ethanol in subjects at high risk of alcoholism. Arch. Gen. Psychiatry, 1996, 53 (3) : 250-7.
12. Gonzales R.A., Weiss F. : Suppression of ethanol-reinforced behavior by naltrexone is associated with attenuation of the ethanol-induced increase in dialysate dopamine levels in the nucleus accumbens. J. Neuro., 1998, 18 (24) : 10663-71.
13. Hammer R.P. Jr : Cocaine alters opiate receptor binding in critical brain reward regions. Synapse, 1989, 3 (1) : 55-60.
14. Hubner C.B., Koob G.F. : The ventral pallidum plays a role in mediating cocaine and heroin self-administration in the rat. Brain Res., 1990, 508 (1) : 20-9.
15. Landabaso M.A., Iraurgi I., Jimenez-Lerma J.M. et coll. : A randomized trial of adding fluoxetine to a naltrexone treatment programme for heroin addicts. Addiction, 1998, 277 (3) : 739-44.
16. Mitchem L.D., Kruschel C.K., Dallman E. et coll. : The effects of the naltrexone implant on rodent social interactions and cocaine-induced conditioned place preference. Pharmacol. Biochem. Behav., 1999, 141 (1) : 97-102.
17. O'Brien C.P., Volpicelli L.A., Volpicelli J.R. : Naltrexone in the treatment of alcoholism : a clinical review. Alcohol, 1996, 141 (1) : 35-9.
18. Oslin D., Liberto J.G., O'Brien J, Krois S. : Tolerability of naltrexone in treating older, alcohol-dependent patients. Am. J. Addict., 1997, 14 (2) : 266-70.
19. Philipps T.J., Wenger C.D., Dorow J.D. : Naltrexone effects on ethanol drinking acquisition and on established ethanol consumption in C57BL/6J mice. Alcohol Clin. Exp. Res., 1997, 21 (4) : 691-702.
20. Rodefer J.S., Campbell U.C., Crosgrove K.P., Caroll M.E. : Rhabdomyolysis associated with naltrexone. Ann. Pharmacother., 1999, 141 (4) : 312-3.
21 Rodefer J.S., Campbell U.C., Crosgrove K.P., Caroll M.E. : Naltrexone pretreatment decreases the reinforcing effectiveness of ethanol and saccharin but not PCP or food under concurrent progressive-ratio schedules in rhesus monkeys. Psychopharmacology (Berl), 1999, 141 (4) : 436-46.
22. Roques B. : Problèmes posés par la dangerosité des drogues, 1998.
23. Roth A.S., Ostroff R.B., Hoffman R.E. : Naltrexone as a treatment for repetitive self-injurious behaviour : an open-label trial. J. Clin. Psychiatry, 1996, 57 (6) : 233-7.
24. Schulz R., Wuster M., Duka T., Herz A. : Acute and chronic ethanol treatment changes endorphin levels in brain and pituitary. Psychopharmacology (Berl), 1980, 68 (3) : 221-7.
25. Sesack S.R., Pickel V.M. : In the rat medial nucleus accumbens, hippocampal and catecholaminergic terminals converge on spiny neurons and are in apposition to each other. Brain Res. 1990, 527 (2) : 266-79.
26. Stromberg M.F., Volpicelli J.R., O'Brien C.P. : Effects of naltrexone administered repeatedly accross 30 or 60 days on ethanol consumption using a limited access procedure in the rat. Alcohol Clin Exp. Res., 1998, 141 (9) : 2186-91.
27. Touzeau D., Jacquot C. : Traitements de substitution pour les usagers de drogues. Arnette, 1997, 315 p.
28. Volpicelli J.R., Davis M.A., Olgin J.E. : Naltrexone blocks post-shhock increase of ethanol consumption. Life Sci., 1985, 38 : 841-47.
29. Williams K.L., Woods J.H. : Conditioned effects produced by naltrexone doses that reduce ethanol-reinforced responding in rhesus monkeys. Alcohol Clin Exp. Res., 1999, 23 (4) : 708-15.
30. Yeomans M.R., Gray R.W. : Selective effects of naltrexone on food pleasantness and intake. Physiol. Behav., 1996, 23 (2) : 439-36.
31. Yeomans M.R., Gray R.W. : Effects of naltrexone on food intake and changes in subjective appetite during eating evidence for opioid involvement in the appetizer effect. Physiol. Behav., 1997, 14 (1) : 15-21.
32. Zito K.A., Vickers G., Roberts D.C. : Disruption of cocaine and heroin self-administration following kainic acid lesions of the nucleus accumbens. Pharmacol. Biochem. Behav., 1985, 23 (6) : 1029-36.